

Presentazione del Rapporto sui Farmaci in Toscana 2019

I trattati con PCSK9i (inibitori della Protein
Convertase Subtilin/Kexin type 9) **in Toscana**

11
Dicembre
2019

Francesco Sbrana

Centro Regionale di Riferimento per la Diagnosi e Cura delle Dislipidemie Ereditarie
Fondazione Toscana "Gabriele Monasterio", Pisa, Italia

Disclosure Information

Negli ultimi due anni NON ho avuto rapporti, anche di finanziamento, con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario

Francesco Sbrana

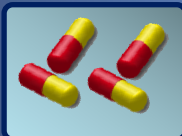
PCSK9i in Toscana: quali domande?



Quanti sono i pazienti trattati



Chi sono i pazienti trattati



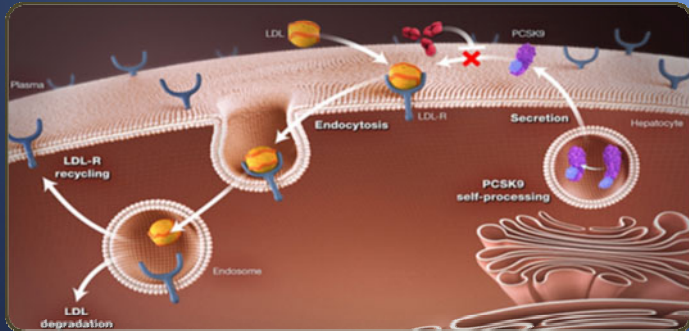
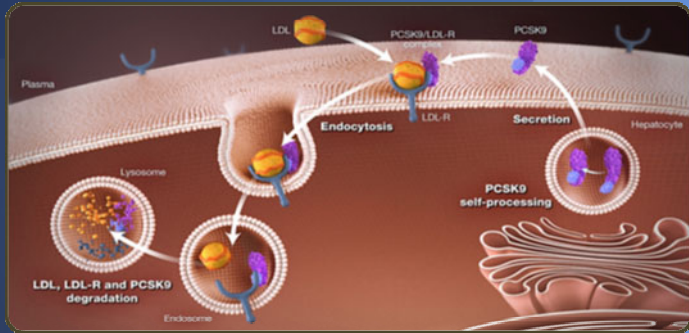
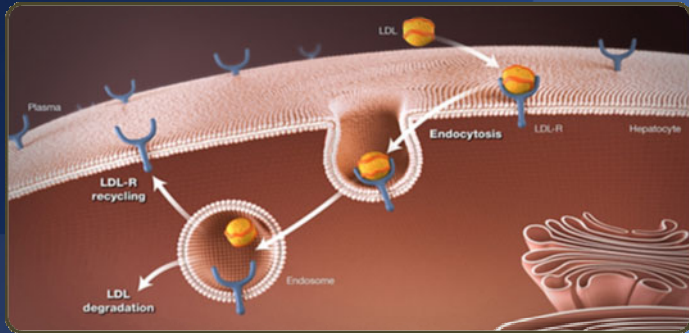
Terapia ipolipemizzante concomitante



Modalità d'impiego



Inibitori del PCSK9



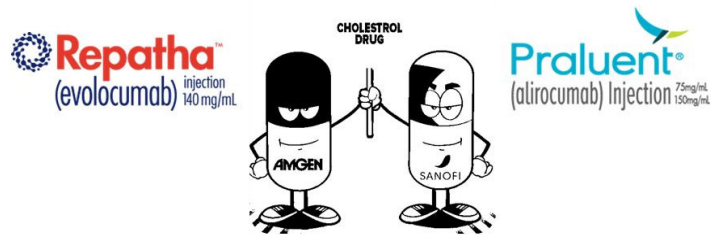
PCSK9 è una serinconvertasi che agisce sulla regolazione dei livelli plasmatici di LDL ad opera dei recettori epatici per le LDL



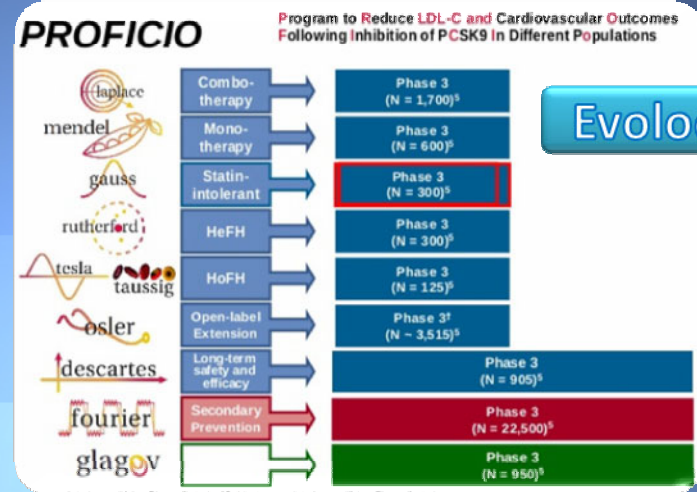
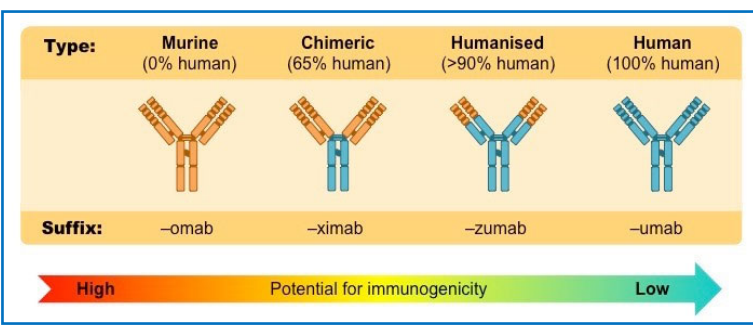
§ = causa < 2% delle forme di dislipidemia severa

Inibitori del PCSK9

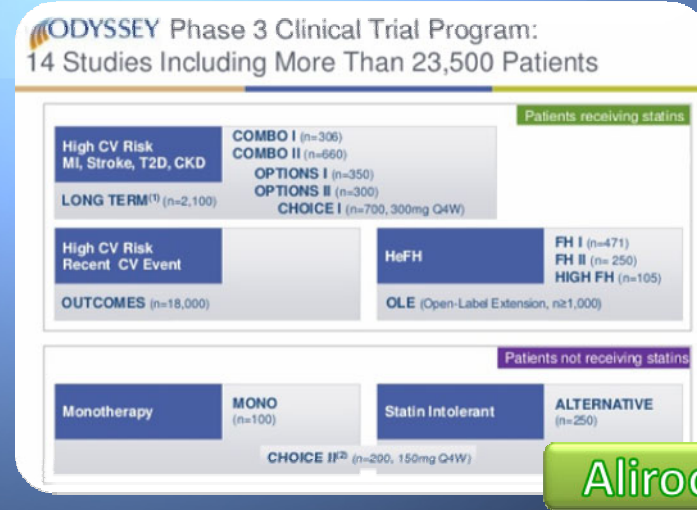
- ✓ Alirocumab
- ✓ Evolocumab



✗ **Bococizumab**
(Sperimentazione sospesa nel Novembre 2016)



Evolocumab

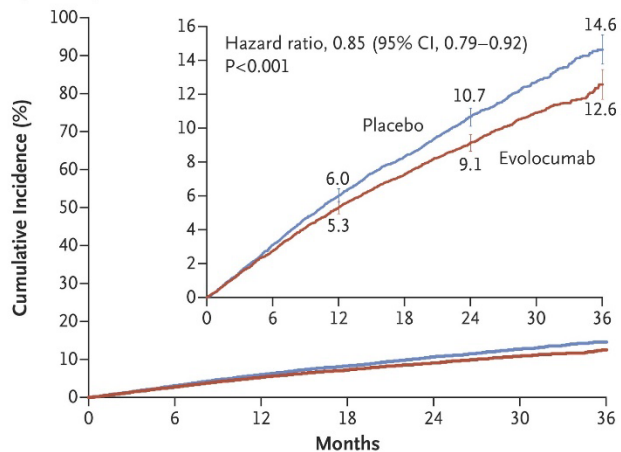


Alirocumab

Outcome Cardiovascolare



A Primary Efficacy End Point



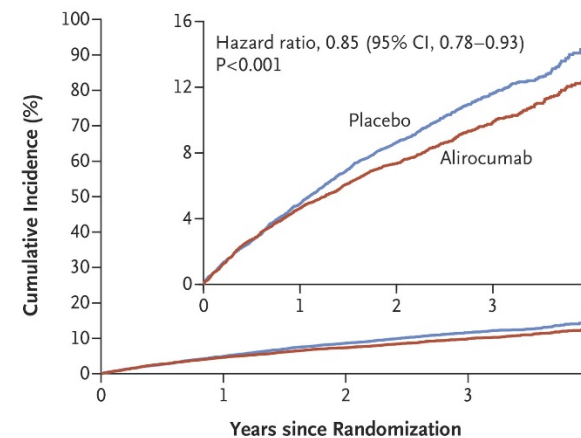
No. at Risk

Placebo	13,780	13,278	12,825	11,871	7610	3690	686
Evolocumab	13,784	13,351	12,939	12,070	7771	3746	689

“Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease”

Sabatine M.S. et al for the FOURIER Steering Committee and Investigators

NEJM 2017; 376: 1713-1722.



No. at Risk

Placebo	9462	8805	8201	3471	629
Alirocumab	9462	8846	8345	3574	653

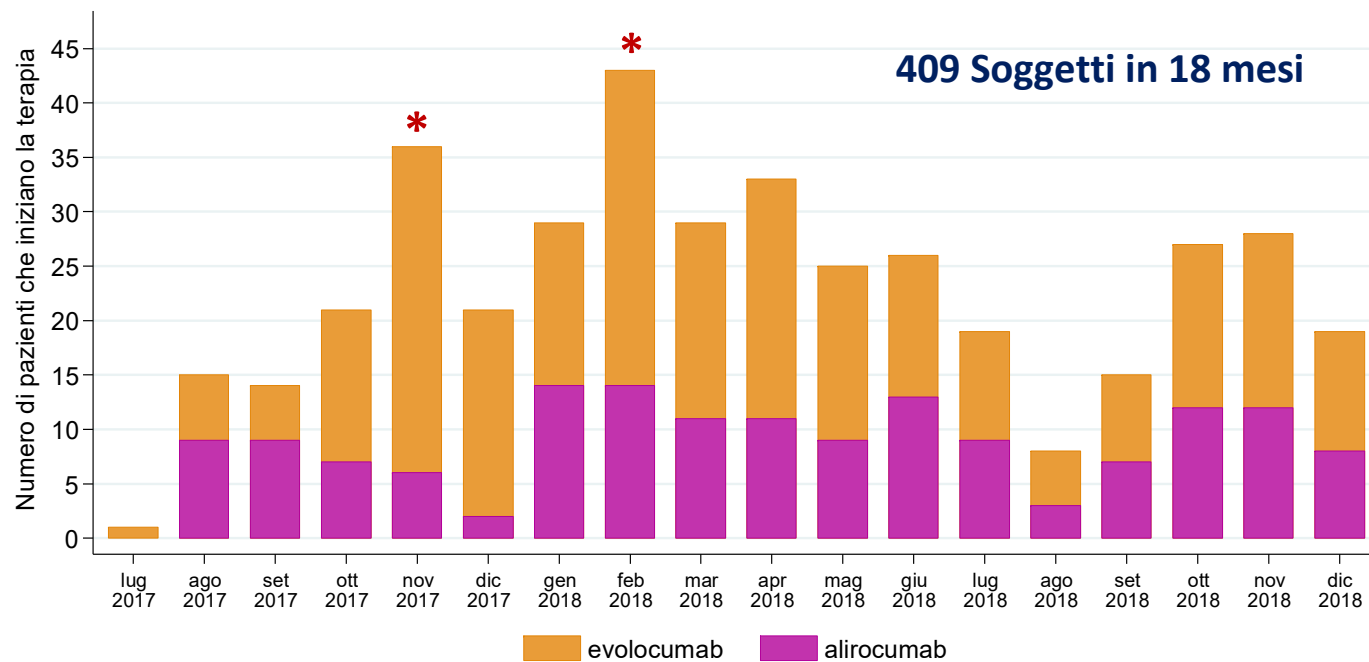
“Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome”

Schwartz GG. et al; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators.

NEJM 2018; 379: 2097-2107.



Quanti sono i Pazienti trattati in Toscana?



* = Conclusione trial clinici AMG145-20110271, AMG145-20120138, AMG145-20120332, AMG145-20140316

Clinical
Drug Investigation
Supplement

"PCSK9 inhibitors' new users: analysis of prescription patterns and patients' characteristics from an Italian real-world study"
C. Piccini, et al. *Clinical Drug Investigation* 2019; [ahead of print]

Chi sono i pazienti trattati in Toscana?



		Prevenzione primaria	Prevenzione secondaria
N		115	294
F		49 (42,6)	68 (23,1)
Età media		54,5	62,4
Socio Demogr.	Classe d'età	19-40	2 (0,7)
		41-50	31 (10,5)
		51-60	37 (32,2)
		61-70	25 (21,7)
		71-80	106 (36,1)
		81+	66 (22,4)
	Istruzione	Sconosc.	2 (0,7)
		Basso	62 (53,9)
		Medio	16 (13,9)
		Alto	70 (23,8)
Luogo dispensazione	Centro	22 (19,1)	
	Nord-Ovest	114 (38,8)	
	Sud-Est	15 (13,0)	
	AOU Siena	85 (28,9)	
	Altro	38 (33,0)	
Primo PCKS9i	Alirocumab	43 (37,4)	
	Evolocumab	124 (42,2)	
Anno di inizio terapia	2017	31 (27,0)	
	2018	66 (22,4)	

		Alirocumab	Evolocumab
N		156	253
F		43 (27,6)	74 (29,2)
Età media		59,5	60,6
Socio Demogr.	Classe d'età	19-40	12 (4,7)
		41-50	30 (11,9)
		51-60	49 (31,4)
		61-70	26 (16,7)
		71-80	48 (30,8)
		81+	83 (32,8)
	Istruzione	Sconosc.	2 (0,8)
		Basso	39 (25,0)
		Medio	31 (19,9)
		Alto	55 (21,7)
Luogo dispensazione	Centro	49 (31,4)	
	Nord-Ovest	87 (34,4)	
	Sud-Est	48 (30,8)	
	AOU Siena	27 (17,3)	
	Altro	51 (20,2)	
Prevenzione Secondaria	NO	2 (0,8)	
	SI	48 (19,0)	
Anno di inizio terapia	2017	31 (19,9)	
	2018	55 (21,7)	

Chi sono i pazienti trattati in Toscana?



		Prevenzione primaria	Prevenzione secondaria	
N		115	294	
Primo iPCKS9	Alirocumab	50 (43,5)	106 (36,1)	
	Evolocumab	65 (56,5)	188 (63,9)	
Comorbidità	Ipercolesterolemia familiare	71 (61,7)	119 (40,5)	
	Diabete	22 (19,1)	73 (24,8)	
	Insufficienza renale cronica	1 (0,9)	20 (6,8)	
	Epatite cronica	2 (1,7)	10 (3,4)	
	Pancreatite	1 (0,9)	1 (0,3)	
Almeno una delle precedenti		84 (73,0)	177 (60,2)	
Anni dall'ultimo evento CV	Numero medio	NA	4,7	
	Categoria	0	NA	59 (20,1)
		1	NA	40 (13,6)
		2	NA	34 (11,6)
		3+	NA	161 (54,8)
		Nessun Evento	115 (100,0)	NA
Eventi CV	Numero medio	NA	5,6	
	Numero di eventi	0	115 (100,0)	NA
		1	NA	32 (10,9)
		2	NA	53 (18,0)
		3+	NA	209 (71,1)
	Tipo di eventi	SCA	NA	145 (49,3)
		Angina/ischemia cronica	NA	245 (83,3)
		Ictus/TIA	NA	64 (21,8)
PCI/CABG		NA	130 (44,2)	
Arteriopatia obliterante periferica		NA	164 (55,8)	

Qual è la terapia ipolipemizzante concomitante?

	Prevenzione primaria	Prevenzione secondaria
N	115	294
Uso antilipemizzanti nei 180 gg precedenti		
Nessuna terapia	41 (35,7)	50 (17,0)
Monoterapia sequestranti acidi biliari	0 (0,0)	1 (0,3)
Monoterapia omega 3	4 (3,5)	9 (3,1)
Monoterapia fibrati	1 (0,9)	4 (1,4)
Monoterapia statine bassa potenza	11 (9,6)	17 (5,8)
Combinazione, non intenso	2 (1,7)	6 (2,0)
Uso intenso, statine HI senza ezetimibe	9 (7,8)	16 (5,4)
Uso intenso, ezetimibe in combinazione con statine MLI	17 (14,8)	55 (18,7)
Uso intenso, ezetimibe in combinazione con statine HI	15 (13,0)	69 (23,5)
Uso intenso, ezetimibe in monoterapia	15 (13,0)	67 (22,8)
Persistenza di una terapia non intensa	10 (8,7)	22 (7,5)
Persistenza di una terapia intensa	34 (29,6)	162 (55,1)

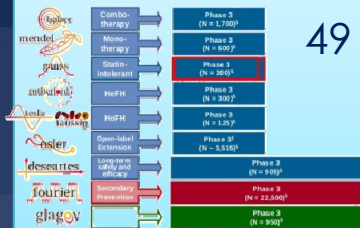
		Evolocumab	Alirocumab
N		251	151
Uso inibitori PCSK9	discontinuità subito dopo il primo record	11 (4,4)	5 (3,3)
	almeno due prescrizioni con discontinuità più di una prescrizione, in continuità, ma discontinuità prima di Giugno 2018	46 (18,3)	26 (17,2)
	nessuna discontinuità prima di Giugno 2018	14 (5,6)	12 (7,9)
	Aderenza (PDC)		
	100+	77 (30,7)	56 (37,1)
	75-99	128 (51,0)	68 (45,0)
<75	46 (18,3)	27 (17,9)	
Switch	2 (0,8)	0 (0,0)	
Altri ipolipemizzanti concomitanti al PCSK9i	Nessuna terapia	247 (98,4)	149 (98,7)
	Monoterapia statine bassa potenza	0 (0,0)	1 (0,7)
	Uso intenso, statine HI senza ezetimibe	1 (0,4)	0 (0,0)
	Uso intenso, ezetimibe in combinazione con statine MLI	1 (0,4)	1 (0,7)
	Uso intenso, ezetimibe in monoterapia	2 (0,8)	0 (0,0)



PCSK9i in FTGM

PROFICIO Program

Programma sviluppo
Evolocumab



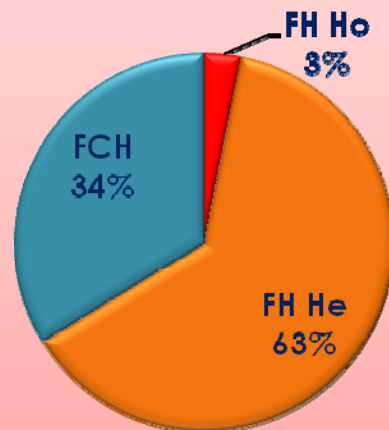
49 Pazienti

Ambulatorio FTGM

73 Pazienti



122 Pazienti
in PCSK9i



Evo 140 mg Q2w (n 60)

Evo 420 mg Q4w (n 10)

Evo 140 mg **Q3w** (n 8)

Ali 75 Q2w (n 8)

Ali 150 Q2w (n 18)

Ali 150 **Q3w** (n 4)

Evo 140 Q2w **X** Ali 150 Q2w (n 1)

Ali 150 Q2w Ali 75 Q2w (n 1)

Ali 75 Q2w Ali 150 Q2w (n 4)

STOP PCSK9i (n 8) **X**



“A large Italian cohort on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors.”

F. Sbrana, et al. *Eur J Prev Cardiol.* 2019; doi: 10.1177/2047487319888059.

PCSK9i in FTGM



- 122 Pazienti in PCSK9i
 - HeFH 79/122
 - HoFH 4/122
 - FCH 39/122
- Età media 60±11 anni, 92 maschi
- Lp(a) >50 mg/dl in 40/122
- CAD in 86/122
- Follow-up 13 ± 6 mesi

	T ₀	T ₁	p
Colesterolo Tot. (mg/dl)	253±44	157±38	<0.001
HDL colesterolo (mg/dl)	51±12	52±18	ns
Trigliceridi (mg/dl)	137±61	117±53	<0.001
LDL colesterolo (mg/dl)	174±43	83±35	<0.001
Lp(a) (mg/dl) *	77 (60-160)	71 (53-90)	0.006

Legenda: * = in 40/122 soggetti con Lp(a)>50 mg/dl

LDL -52%

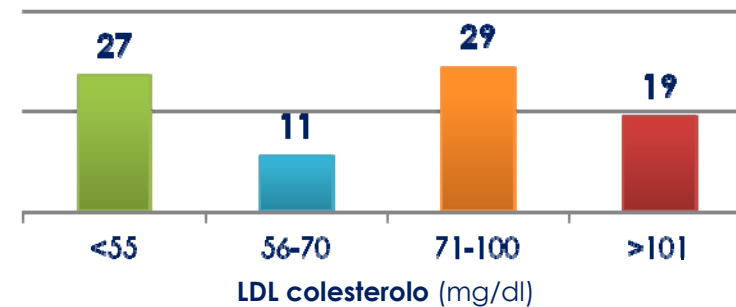
**Stop Lipoprotein Aferesi in
16/36 (46%) soggetti**



“A large Italian cohort on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors.”

F. Sbrana, et al. *Eur J Prev Cardiol.* 2019; doi: 10.1177/2047487319888059.

Pazienti con CAD (n=86)



ACVEs	13 (10%)
• Infarto Miocardico Non Fatale	7 (6%)
• PTCA/Stenting	5 (4%)
• Evento cerebro vascolare	1 (1%)
AEs	33 (27%)
• Mialgia / evento muscolare	20 (16%)
• CPK > 5x ULN	2 (2%)
• Sindrome simil influenzale	8 (7%)
• AST / ALT > 3x ULN	1 (1%)
• Infezioni alte vie respiratorie ricorrente	1 (1%)
• Orticaria	1 (1%)

HeFH "statin intollerant" con CAD



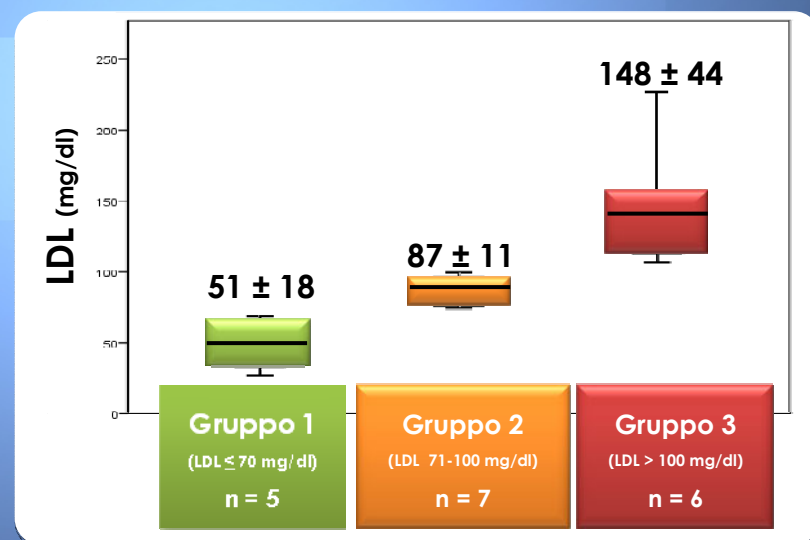
- 18 Soggetti con Ipercolesterolemia Familiare Eterozigote, intolleranza alle statine e CAD
- Follow-up medio di 12 ± 4 settimane
- 6 Soggetti in trattamento di LDL aferesi



Evolocumab 140 mg Q2M	15 Soggetti
Alirocumab 150 mg Q2M	2 Soggetti
Alirocumab 75 mg Q2M	1 Soggetto

	T ₀	T ₁	p*
Col. Tot. (mg/dl)	274 ± 74	177 ± 53	<0.001
TG (mg/dl)	152 ± 68	141 ± 50	0.420
HDL (mg/dl)	52 ± 17	52 ± 13	0.915
LDL (mg/dl)	191 ± 71	97 ± 47	<0.001

Col. Tot. -34% **LDL -48%**



"Statin intolerance in heterozygous familial hypercholesterolemia with cardiovascular disease: After PCSK-9 antibodies what else?"
F. Sbrana, et al. *Eur J Prev Cardiol.* 2017; 24: 1528-1531.

PCSK9i in FTGM



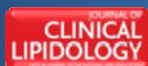
- 14 HeFH con CAD
- Età media 60±9 anni, 11 maschi
- LDL-C < 70 mg/dl con PCSK9i

PCSK9i ogni 3 settimane

	T ₀	T ₁	T ₂
Colesterolo Tot. (mg/dl)	207±39 †‡	115±28 §	141±30
Trigliceridi (mg/dl)	129±57	110±54	133±62
HDL colesterolo (mg/dl)	51±13	54±14	55±13
LDL colesterolo (mg/dl)	130±35 †‡	40±18	59±25

Profilo lipidico basale (T₀) e dopo terapia con PCSK9i a 2 (T₂) e a 3 (T₂) settimane d'intervallo.

Legenda: † = T₀ vs. T₁ (p<0.001); ‡ = T₀ vs. T₂ (p<0.001); § = T₁ vs. T₂ (p<0.001).



“Personalized regimen for PCSK9 inhibitors: A therapeutic option that maintains efficacy and reduces costs”
Sampietro T. et al. *J Clin Lipidol.* 2018; 12(5):1324-1325.



- 12 HeFH in Lipoprotein Aferesi (LA)
- Età media 67±8 anni, 9 maschi
- Inclusione nel **TAUSSIG trial** (Evolocumab 420 mg ogni 2 settimane)

PCSK9i 140 mg ogni 2 settimane

	Continuano LA (n = 6)			Sospendono LA (n = 6)		
	T ₄₂₀	T ₁₄₀	P	T ₄₂₀	T ₁₄₀	P
Colesterolo Tot. (mg/dl)	181±34	185±36	0.681	145±19	153±21	0.384
Trigliceridi (mg/dl)	108±35	128±90	0.620	147±45	141±27	0.765
HDL colesterolo (mg/dl)	42±8	46±13	0.167	47±13	41±4	0.237
LDL colesterolo (mg/dl)	116±28	113±33	0.733	68±22	84±22	0.046
Colesterolo Non-HDL (mg/dl)	138±35	139±38	0.975	98±26	112±22	0.206
Apo A1 lipoproteina (mg/dl)	138±19	137±22	0.819	149±17	144±25	0.391
Apo B lipoproteina (mg/dl)	95±28	106±19	0.427	76±20	85±21	0.240



“HeFH in real life, how to: More evolocumab than authorized.”
Sbrana F. et al. *Eur J Prev Cardiol.* 2019; doi: 10.1177/2047487319868792.

Studio CERTI - Costo Efficacia Regione Toscana Inibitori PCSK9



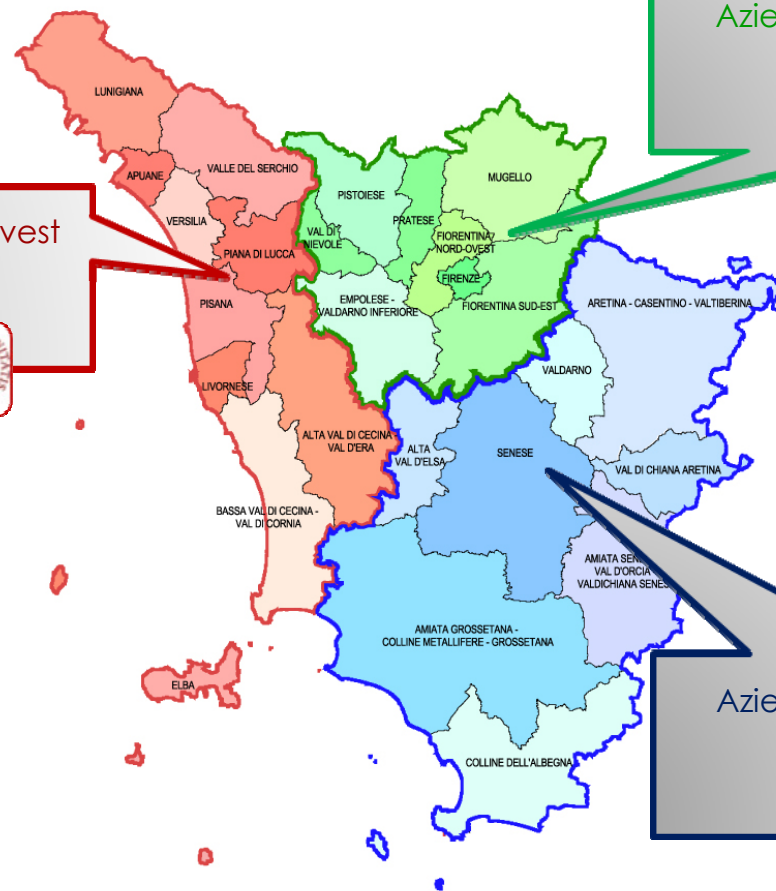
Azienda USL Toscana Nord Ovest
95 Pazienti



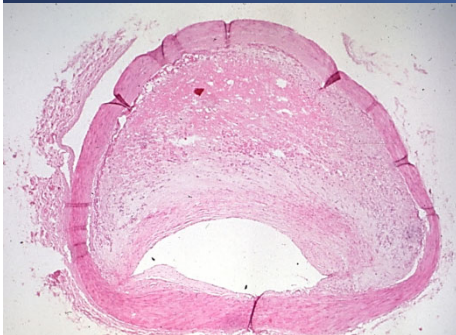
Azienda USL Toscana Centro
11 Pazienti



Azienda USL Toscana Sud Est
21 Pazienti



Riflessioni ...



“Quando qualcuno si ammala di malattia coronarica si deve pensare che questo è un fallimento della terapia e non la prima indicazione ad un trattamento terapeutico”

Cannon 1995 d.c.

La vita è uno sport di squadra ...



Fondazione
Toscana

Gabriele Monasterio
PER LA RICERCA MEDICA E DI SANITÀ PUBBLICA

Tiziana Sampietro
Francesco Sbrana
Federico Bigazzi
Beatrice Dal Pino
Elisabetta Volpi
Stefania Biagini
Giuseppa Lo Surdo



ARS TOSCANA
agenzia regionale di sanità

Rosa Gini
Giuseppe Roberto
Ippazio Cosimo Antonazzo



FONDAZIONE
RICERCA
E SALUTE



CINECA

Carlo Piccinni
Aldo P. Maggioni
Antonella Pedrini
Silvia Calabria
Giulia Ronconi
Letizia Dondi
Nello Martini

